

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ANO LETIVO 2015/2016

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

NOVAS PERSPETIVAS EM ESTEATO-HEPATITE NÃO ALCOÓLICA

Mariana Barreira Calheiros Barbosa Cabral

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/ Centro Hospitalar do
Porto

Universidade do Porto

Orientadora: Dr.^a Marta Salgado Rodrigues

Porto 2016

CONSELHO PEDAGÓGICO

Rua Jorge Viterbo Ferreira, 228. Edifício A, Piso 6, Sala 16

4050-313 Porto

TELEFONE + 351 22 042 80 09/10/48

Endereço eletrónico: conped@icbas.up.pt

Nome: Mariana Barreira Calheiros Barbosa Cabral

NOVAS PERSPETIVAS EM ESTEATO-HEPATITE NÃO ALCOÓLICA

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetido
ao Instituto de Ciências Abel Salazar

Ano letivo 2015/ 2016

Área: Gastrenterologia

Orientadora: Dr.^a Marta Salgado Rodrigues

Categoria: Assistente Hospitalar Graduada de Gastrenterologia e
Assistente da Unidade Curricular de Medicina I no ICBAS-UP/ CHP

Afiliação: Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar do Porto

Agradecimentos

Um especial agradecimento à Dr.^a Marta Salgado pela ajuda na escolha deste tema, pela sua disponibilidade e orientação, essenciais ao desenvolvimento deste trabalho. Agradeço também o apoio incondicional da minha família e amigos.

Índice de Abreviaturas

ABs - ácidos biliares
ACC - carboxilase malonil-CoA
AGL - ácido gordo livre
ALT - alanina aminotransferase
ARAs - antagonistas dos recetores da angiotensina
AST - aspartato aminotransferase
AU - ácido úrico
Casp8 - caspase 8
CB - recetor canabinóide
CHC – carcinoma hepatocelular
CPT1- carnitina palmitoiltransferase I
DHGNA – doença hepática gorda não alcoólica
DM – diabetes mellitus
DM2 – diabetes mellitus tipo 2
DPP - 4 – dipeptidil-peptidase 4
ECR – ensaio clínico randomizado
EHNA – esteato-hepatite não alcoólica
EROs – espécies reativas ao oxigénio
EUA - Estados Unidos da América
FAS-L - FAS ligante
FGNA – fígado gordo não alcoólico/ esteatose hepática não alcoólica
FXR - farnesoid X
Gama-GT – gamaglutamiltransferase
GLP-1 - *glucagon-like-peptide-1*
HDL – lipoproteína de alta densidade
IECAs - inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IMC- índice de massa corporal
LDL - lipoproteínas de baixa densidade
OCA – ácido obetecólico
OLHHA - combinação de ácido gordo com um derivado de anfetamina
PIVENS - *Pioglitazone or Vitamin E for NASH Study*
PNPLA3 – *Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3*
PPAR - recetor ativado por proliferador de peroxissoma
RMN – ressonância magnética nuclear
SNC – sistema nervoso central

TAC – tomografia axial computadorizada

TGR5 - *Takeda G protein-coupled receptor 5*

TGs – triglicerídeos

TNF α - fator de necrose tumoral alfa

T3 - triiodotironina

UDCA - ácido ursodesoxicólico

VHC – vírus da hepatite C

XO - xantina oxidase

RESUMO

Introdução: A Esteato-Hepatite Não Alcoólica é a apresentação mais severa da Doença Hepática Gorda Não Alcoólica e é caracterizada por um largo espectro de alterações histológicas hepáticas.**Objetivos:** O objetivo final do trabalho em questão é uma revisão bibliográfica que consiga sistematizar e possibilitar uma melhor compreensão relativa a este tema, focando-se nos desafios com que se deparam as estratégias terapêuticas atuais e as moléculas que têm vindo a ser investigadas nos últimos anos.

Desenvolvimento: Nos últimos anos tem-se verificado um aumento significativo da prevalência da Esteato-Hepatite Não Alcoólica devido a um igual aumento da prevalência da obesidade e da síndrome metabólica, contudo esta patologia ainda não tem cura. Apesar de já se contarem algumas estratégias terapêuticas com eficácia e efeitos adversos bem definidos, por outro lado, são diversas as novas moléculas que têm vindo a ser investigadas e sobre as quais são necessários ainda mais estudos para se poder tirar conclusões válidas.

Conclusão: Sendo uma patologia com uma prevalência que tende a aumentar num futuro próximo e para a qual não há cura, compreende-se a extrema importância numa melhor compreensão deste tema com o objetivo do desenvolvimento de um plano terapêutico definido e eficaz.

Palavras-chave: esteato-hepatite não alcoólica, doença hepática gorda não alcoólica e tratamento da esteato-hepatite não alcoólica.

ABSTRACT

Introduction: The Non-Alcoholic Steatohepatitis is the most severe presentation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and is characterized by a broad spectrum of hepatic histological changes.

Objectives: The ultimate goal of this work is a literature review that can systematize and facilitate a better understanding of this issue by focusing on the challenges faced by the current therapeutic strategies and molecules that have been investigated in recent years.

Results: In recent years there has been a significant increase in the prevalence of Non-Alcoholic Steatohepatitis due to an equal increase in the prevalence of obesity and metabolic syndrome, but this disease still has no cure. Despite there being some therapeutic strategies that are effective and that have well-defined adverse effects, various new molecules have been investigated, and on which further studies are needed to be able to draw meaningful conclusions.

Conclusion: Being a disease with a prevalence that tends to increase in the near future and for which there is no cure, the extreme importance of a better understanding of this subject is acknowledged, with the aim of developing a defined and effective treatment plan.

Key-words: non-alcoholic steatohepatitis, non-alcoholic fatty liver disease and treatment of non-alcoholic steatohepatitis.

Índice

Materiais e Métodos.....	9
Introdução.....	10
Epidemiologia	11
Fatores de Risco.....	12
História Natural da Doença	14
Fisiopatologia	14
Apresentação Clínica.....	16
Diagnóstico.....	16
Prognóstico.....	18
Tratamento.....	19
Medidas gerais	20
Farmacoterapia.....	21
Flebotomia	30
Cirurgia Bariátrica	30
Transplante Hepático	31
Conclusão.....	31
Referências Bibliográficas	32

Materiais e Métodos

A pesquisa dos artigos científicos foi realizada através da consulta de dados na base eletrónica *PubMed* e *UpToDate*, usando os termos “non-alcoholic steatohepatitis”, “non-alcoholic fatty liver disease” e “treatment of non-alcoholic steatohepatitis”.

Restringiu-se aos artigos publicados nos últimos 15 anos, quer em humanos, quer em modelos animais, e em língua inglesa. Reuniram-se 131 artigos, tendo sido selecionados 84. A pesquisa bibliográfica terminou a 4 Março de 2016.

Introdução

A Doença Hepática Gorda Não Alcoólica (DHGNA) representa um largo espectro de alterações histológicas hepáticas, desde uma esteatose hepatocelular até uma esteato-hepatite, fibrose avançada e cirrose irreversível. A definição de DHGNA requer, em primeiro lugar, a evidência de esteatose hepática, quer por meio imagiológico quer por meio histológico e em segundo lugar, a exclusão de causas secundárias para a acumulação de gordura hepática (Quadro I). Na grande maioria dos casos, a DHGNA encontra-se associada a fatores de risco metabólicos, nomeadamente, obesidade, diabetes mellitus (DM) e dislipidemia.

Quadro I – Causas comuns de esteatose hepática secundária

ESTEATOSE MACROVESICULAR

- Consumo excessivo de álcool
- Hepatite C (genótipo 3)
- Doença de Wilson
- Lipodistrofia
- Fome
- Nutrição parentérica
- Abetalipoproteinemia
- Fármacos (ex: amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, corticoesteróides)

ESTEATOSE MICROVESICULAR

- Síndrome De Reye
 - Fármacos (valproato, antirretrovirais)
 - Esteatose hepática aguda da grávida
 - Síndrome HELLP
 - Defeitos congénitos do metabolismo (deficiência familiar em lecitina-colesterol acetiltransferase, doença do armazenamento dos ésteres de colesterol, doença de Wolman)
-

De acordo com as suas características histológicas, a DHGNA pode ser dividida em Esteatose Hepática Não Alcoólica (FGNA) e Esteato-Hepatite Não Alcoólica (EHNA). O FGNA é definido como a presença de esteatose hepática sem evidência de lesão hepatocelular sob a forma de *ballooning* dos hepatócitos. Por outro

lado, a EHNA é caracterizada pela presença de esteatose hepática e inflamação com lesão dos hepatócitos (*ballooning*) com ou sem fibrose.

Por definição, a DHGNA pressupõe a ausência de consumo de álcool em quantidades excessivas. De acordo com as orientações da “American Gastroenterology Association” esse consumo é definido como > 21 bebidas por semana nos homens e > 14 bebidas por semana nas mulheres ¹. A EHNA, apesar de menos prevalente, é a apresentação clínica mais severa e é sobre esta que vai incidir o trabalho em questão.

Em relação à EHNA, estima-se que atinja cerca de 2-3% da população mundial ². Ao nível da fisiopatologia, acredita-se que seja uma doença multifatorial mas que tem por base dois mecanismos principais: insulinoresistência e *stress* oxidativo. De um modo geral, os doentes são assintomáticos, por conseguinte, o diagnóstico é com frequência feito acidentalmente, isto é, aquando da realização de exames laboratoriais de rotina ou exames imagiológicos. O diagnóstico definitivo é feito através de biopsia hepática.

Relativamente à terapêutica farmacológica, apesar de certos tratamentos já se encontrarem bem estudados, há ainda um grande número sobre os quais a informação disponível é escassa ou inconclusiva, o que impulsionou a realização de novos estudos.

Epidemiologia

A crescente prevalência da DHGNA a nível global pode ser explicada por alterações nos hábitos alimentares e por um aumento do estilo de vida sedentário. A natureza global desta epidemia é evidente dada a sua prevalência em países em desenvolvimento, bem como em países economicamente desenvolvidos ².

A verdadeira taxa de incidência mundial de FGNA/ EHNA não é conhecida. Os estudos realizados que especificamente tentaram abordar esta questão depararam-se com diversos fatores limitantes. Para além disso, a natureza assintomática da doença e a indisponibilidade de um método sensível de diagnóstico originam uma problemática para estudos a larga escala e, por isso, a verdadeira incidência e prevalência encontra-se provavelmente subdiagnosticada ².

A prevalência de DHGNA varia muito a nível mundial consoante a população estudada e os métodos de diagnóstico utilizados ³. Atualmente, a prevalência de

DHGNA é estimada em 20 a 30 % nos países ocidentais e 5% a 18% na Ásia. Um estudo recente conclui uma prevalência global de DHGNA de 25% ⁴. Por outro lado, varia significativamente consoante a etnia (hispânicos> raça branca> raça negra) e o sexo (31% em homens e 16% em mulheres) ¹. A prevalência da EHNA a nível mundial foi estimada entre 2 e 3 % ².

É importante referir que a prevalência da DHGNA aumenta nos doentes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (70%) e obesidade mórbida (90%). Em doentes obesos, a prevalência de EHNA pode ser superior a 25% ⁵.

Fatores de risco

Foram identificados vários fatores do hospedeiro e fatores ambientais que influenciam a história natural da DHGNA, direta ou indiretamente.

Em primeiro lugar, como fator do hospedeiro, temos a idade. Em diversos estudos, determinou-se que a prevalência da DHGNA é significativamente mais elevada na população idosa (> 60 anos) ⁶.

A síndrome metabólica é um fator de risco para o desenvolvimento de DHGNA. Em relação à obesidade, tem um caráter bastante importante, uma vez que a DHGNA está intrinsecamente associada a esta, com uma prevalência de 80% em doentes obesos e somente 16% em indivíduos com um índice de massa corporal (IMC) dentro dos limites estabelecidos e sem fatores de risco metabólicos. A adiposidade visceral também se encontra associada a uma maior suscetibilidade para DHGNA em doentes não obesos, ao contrário da gordura subcutânea e IMC ². Para além da obesidade, a DM2 é também um considerável fator de risco dado que a história pessoal ou familiar de diabetes aumenta o risco de EHNA e fibrose em doentes com DHGNA ⁷. Ainda, a presença de diabetes tem, a longo prazo, uma grande importância ao nível do prognóstico em doentes com doenças hepáticas, uma vez que é um preditor independente para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) ⁸.

Os doentes com DHGNA têm frequentemente dislipidemia associada a outros parâmetros da síndrome metabólica, como a obesidade, DM e hipertensão arterial. A dislipidemia na DHGNA é caracterizada por um aumento dos níveis séricos de triglicerídeos (TGs) e uma diminuição dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL). Apesar dos valores das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) poderem não ser diferentes nos doentes com DHGNA, existem, porém, importantes diferenças nas

subpopulações das partículas de LDL. Valores superiores das partículas pequenas e densas de LDL (não tipo A), que são mais aterogénicas que o tipo A, são encontradas nos doentes com DHGNA ⁹.

O estilo de vida, nomeadamente uma menor prática de exercício físico, intensifica a gravidade da DHGNA ¹⁰. Vários estudos observacionais demonstraram uma correlação entre o sedentarismo, em oposição à prática de atividade física, e o risco de DHGNA e EHNA. Foi também comprovado que a perda de quantidades relativamente pequenas de peso conferem benefícios significativos ¹¹.

Para além disso, dados da literatura mostram que uma dieta rica em hidratos de carbono pode piorar as condições clínicas dos doentes com DHGNA ¹². Ainda, doentes com esta patologia praticam frequentemente uma dieta rica em gorduras que pode ser considerado um fator de risco independente para o desenvolvimento de EHNA ¹³, sendo que o tipo de gorduras na dieta tem um papel importante na patogénese da DHGNA, comprovado pelo efeito benéfico dos ácidos gordos monoinsaturados e polinsaturados ².

Como já foi referido anteriormente, a genética também desempenha um papel importante na DHGNA. A PNPLA3 (*Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3*) é uma enzima codificada pelo gene PNPLA3. Mais precisamente é uma lipase que medeia a hidrólise dos TGs nos adipócitos. Vários estudos demonstraram uma forte associação entre um polimorfismo deste gene e o desenvolvimento de DHGNA/ EHNA, e também com a gravidade da necroinflamação, independentemente dos fatores metabólicos ¹⁴. O polimorfismo do gene PNPLA3 está associado a um aumento do risco de fibrose avançada e é um fator de risco independente para CHC, em doentes com EHNA ^{5 15}.

Para além dos fatores já referidos, existem ainda outros como síndrome do ovário poliquístico, apneia obstrutiva do sono, hipotireoidismo, hipopituitarismo e hipogonadismo que estão associados a uma maior prevalência de DHGNA ^{2 16 17}.

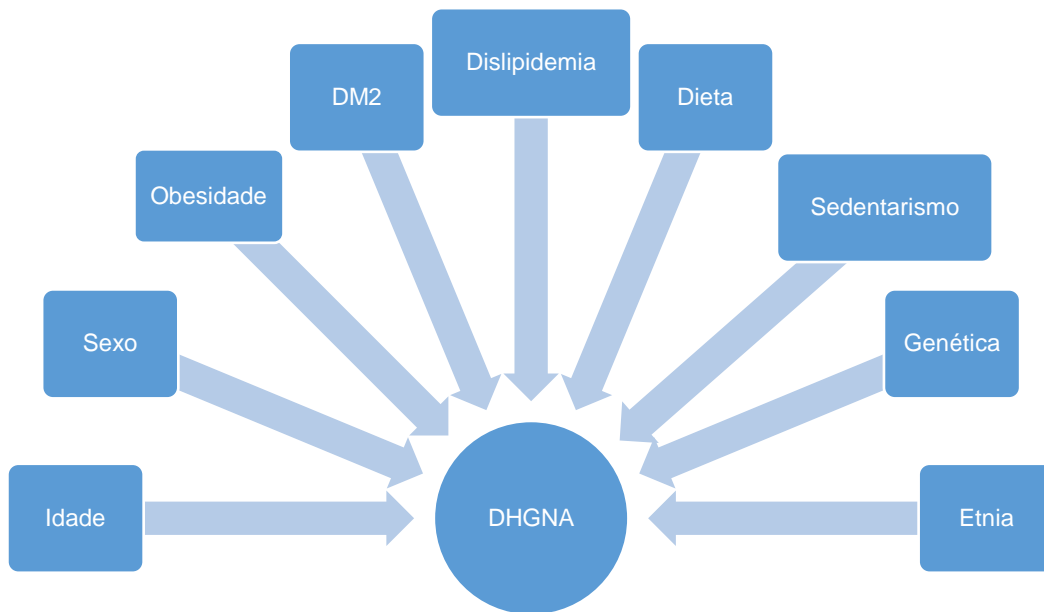


Figura I – Fatores de risco

História Natural da Doença

Apesar de inicialmente benigna, a DHGNA pode progredir lentamente de uma simples acumulação de gordura no fígado para necroinflamação, fibrose, cirrose e CHC, que na sua essência representam os estadios da história natural da DHGNA ⁵.

Atualmente, ainda existe uma grande incerteza relativamente à história natural e prognóstico da DHGNA. Apesar da sua elevada prevalência, apenas uma minoria dos doentes evoluem para um estadio de fibrose significativo ou apresentam morbilidade associada ¹⁸. Esta variabilidade é, em parte, devida a diferenças genéticas individuais subtis que modificam a resposta a fatores ambientais e estilo de vida e, deste modo, determinam o fenótipo da doença ¹⁹.

No geral, observa-se que a progressão para fibrose em doentes com FGNA é pouco comum, sendo que em doentes com EHNA evolui mais frequentemente, estimando-se que aconteça em 20% dos casos. Contudo, estudos recentes têm desafiado este dogma, sugerindo que o FGNA pode evoluir para EHNA com fibrose avançada, o que implica que o primeiro não é uma condição totalmente benigna ^{20 21}.

Relativamente ao CHC, apesar de se saber que tem uma menor incidência em doentes com cirrose devido a DHGNA comparativamente com a incidência em doentes com cirrose devido a doenças hepáticas víricas ²², é também verdade que a cirrose por DHGNA se tornou a terceira maior causa de transplantes hepáticos nos Estados Unidos da América (EUA) ³. Em doentes com cirrose devido a EHNA, a

incidência cumulativa varia entre 2,4% e 12,8% ²³; porém, apesar de ser inferior aos doentes com cirrose por vírus da hepatite C (VHC), o número absoluto de CHC devido a DHGNA é superior, dado haver um maior número de doentes com DHGNA relativamente àqueles com VHC ³. Todavia, é importante referir que apesar do CHC ocorrer na maioria dos casos na presença de cirrose, foi também já reportado em doentes não-cirróticos ²³.

Fisiopatologia

O mecanismo subjacente ao desenvolvimento e progressão da DHGNA é complexo e multifatorial. Atualmente, a sua fisiopatologia é explicada pela teoria de “multiple hit”.

O “first hit” desta teoria, a insulinoresistência, é um dos fatores chave para o desenvolvimento de esteatose/ EHNA e resulta em lipogénese hepática *de novo* e numa inibição debilitada da lipólise no tecido adiposo. Por conseguinte, o fluxo de ácidos gordos livres (AGL) para o fígado aumenta ²⁴.

Uma vez estabelecida a esteatose hepática, o fígado fica suscetível ao “second hit”, isto é, o *stress* oxidativo. Mais precisamente, verifica-se uma acumulação de gordura no fígado sob a forma de TGs, que ocorre simultaneamente com um aumento da lipotoxicidade (devido a níveis elevados de AGL, colesterol livre e outros metabolitos lipídicos). Consequentemente, observa-se uma disfunção mitocondrial com *stress* oxidativo, ou seja, no processo de oxidação de AGL, nestes organelos, há um extravasamento de espécies reativas ao oxigénio (EROs). As EROs, por sua vez, vão ter 3 efeitos. O primeiro, a peroxidação lipídica culmina com necrose celular e fibrose hepática. A segunda, a indução de citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), fator de crescimento semelhante à insulina beta e a interleucina 8, resultam, respetivamente, em morte dos hepatócitos, formação de corpos de *Mallory* e ativação da síntese de colagénio, e infiltração de neutrófilos. Por último, a indução do FAS ligante (FAS-L) nos hepatócitos leva à morte dos hepatócitos ^{24, 25}.

O “third hit” refere-se aos fatores genéticos, mais exatamente, ao gene PNPLA3 que, como já foi mencionado anteriormente, encontra-se associado a uma maior frequência, alterações histológicas de maior gravidade e progressão mais rápida da DHGNA ⁵.

Por último, a alteração da flora intestinal leva também à produção de ácidos gordos no intestino e a um aumento da permeabilidade do intestino delgado.

Consequentemente, eleva a absorção de ácidos gordos e a circulação de moléculas que contribuem para a libertação de citocinas pro-inflamatórias ²⁴.

Apresentação clínica

Em grande parte, a DHGNA é assintomática, apesar de alguns doentes apresentarem sintomas não específicos tais como: fadiga, desconforto no quadrante superior direito ou dor ou plenitude epigástrica provocada por hepatomegalia e estiramento da cápsula hepática.

Na ausência de doença hepática avançada, o único achado pode ser a hepatomegalia. Quando o doente já apresenta cirrose, podem estar presentes estigmas da doença hepática ao exame físico ⁵.

Diagnóstico

A DHGNA é mais comumente diagnosticada através de exames bioquímicos hepáticos alterados ou de achados acidentais ecográficos, e deve ser sempre considerada em doentes com níveis de transaminases aumentados.

Diagnóstico clínico e laboratorial

Ao nível dos testes de função hepática, um aumento moderado das enzimas hepáticas, particularmente da aspartato aminotransferase (AST) e da alanina aminotransferase (ALT) é possível ser encontrado em doentes com EHNA. Para além disso, um aumento superior da ALT em comparação com a AST ($AST/ALT < 1$), ao contrário do que se constata na doença hepática alcoólica, pode também indicar a presença de EHNA. Por outro lado, a AST é um melhor preditor para doença numa fase mais avançada, pois verificou-se que um ratio $AST/ALT > 1$ está associado a fibrose avançada. Ou seja, de uma forma geral, o ratio AST/ALT aumenta com a evolução do estadio necroinflamatório (EHNA) para o estadio fibrótico ²⁶. Contudo, as aminotransferases não são marcadores totalmente fiáveis, dado que 50% e 20% dos doentes com DHGNA e EHNA, respetivamente, apresentam um valor normal destas enzimas ²⁷.

Os níveis de fosfatase alcalina e/ou gamaglutamiltransferase (gama-GT) podem estar moderadamente elevados, mas o nível de bilirrubina permanece tipicamente normal, a não ser em estadios avançados da doença. Um aumento do

índice internacional normalizado (INR), hipoalbuminémia ou trombocitopenia indicam geralmente cirrose ou hipertensão portal e podem ser os primeiros achados em doentes com fibrose avançada ²⁷.

Diagnóstico imagiológico

Numa fase inicial, a ecografia transabdominal é o exame imagiológico mais utilizado na prática clínica devido à sua disponibilidade, baixo custo e ausência de exposição à radiação. É dependente do operador e a sua qualidade pode estar diminuída em doentes obesos. No entanto, não permite detetar esteatose hepática quando esta é inferior a 30% ²⁸, nem diferenciar esteatose isolada, EHNA e fibrose hepática ^{27 5}.

A tomografia axial computadorizada (TAC) tem pouca utilidade pois não permite a distinção dos estadios da DHGNA, é menos sensível que a ecografia transabdominal e que a ressonância magnética nuclear (RMN) na deteção de esteatose hepática e tem ainda a desvantagem de envolver radiação ⁵.

A RMN apresenta boa sensibilidade e especificidade em determinar e quantificar o grau de esteatose; porém, tem custos elevados e, por isso, não é amplamente utilizada com este propósito ^{5 27}.

Outras técnicas mais recentes de diagnóstico podem também ser úteis, mas o seu uso é limitado pela sua disponibilidade. A fibrose hepática pode ser avaliada por elastografia hepática que mede a rigidez do fígado de uma forma não invasiva. Esta pode ser realizada por ultrassom (Fibroscan®) ou por RMN. O primeiro apresenta uma sensibilidade e especificidade elevada na deteção de fibrose hepática. Contudo, tem alguns problemas técnicos que limitam a sua utilização, nomeadamente, obesidade mórbida, ascite, espaços intercostais estreitos e gordura excessiva na parede torácica. O segundo, elastografia por RMN, é mais eficaz na distinção dos diferentes estadios de fibrose pois possui uma maior sensibilidade e especificidade que a elastografia por ultrassom. As limitações são o custo elevado e a claustrofobia ^{5 1}.

Diagnóstico histológico

Uma vez que as aminotransferases séricas e os exames imagiológicos não avaliam de uma forma fiável a presença de esteato-hepatite e de fibrose, a biópsia hepática é o *gold-standard* para a caracterização da histologia hepática em doentes com DHGNA. Utiliza-se a escala *Metavir* que varia desde ausente (estadio 0) até cirrose (estadio 4). No entanto, tem um custo elevado, é invasiva e tem riscos

associados. Desta forma, só deve ser realizada naqueles que mais irão beneficiar do estabelecimento do diagnóstico, orientação terapêutica e perspectivas prognósticas. Geralmente, tal verifica-se em doentes com DHGNA que têm um risco aumentado de esteato-hepatite e de fibrose avançada, e em doentes com suspeita de DHGNA nos quais outras etiologias para a esteatose hepática e doenças hepáticas crónicas coexistentes não possam ser excluídas sem uma biopsia hepática ¹. Uma forma de identificar de modo não invasivo a presença de fibrose avançada em doentes com DHGNA é através do *NAFLD Fibrosis Score*. Este *score* baseia-se em 6 variáveis: idade, IMC, hiperglicemia, contagem de plaquetas, albumina e *ratio* AST/ALT ²⁹. O valor obtido permite classificar o estadio da fibrose de acordo com uma escala proposta por *Kleiner et al.* ³⁰.

Quadro II: Estadio de fibrose

F0	Ausência de fibrose
F1	Fibrose perisinusoidal ou periportal
F2	Fibrose perisinusoidal e/ou portal/periportal
F3	Fibrose em ponte
F4	Cirrose

Para além disso, a presença de síndrome metabólico é um forte preditor da presença de esteato-hepatite em doentes com DHGNA e pode ser utilizado para uma melhor identificação dos doentes com persistentes alterações bioquímicas hepáticas que beneficiariam de biopsia hepática ¹.

Na DHGNA, a esteatose isolada é geralmente macrovesicular mas a esteatose macro e microvesicular podem também estar presentes. A esteatose é mais proeminente nas regiões perivenulares dos hepatócitos (zona 3).

A EHNA é caracterizada pela tríade: esteatose, inflamação e *ballooning*. O *ballooning* consiste em tumefação dos hepatócitos, citoplasma pálido e núcleo aumentado hipercrómico, e é considerado um achado típico da esteato-hepatite. A inflamação moderada envolve principalmente os ácinos e, por vezes, o trato portal, característico da EHNA. São também encontradas células inflamatórias e, mais raramente, inclusões intracitoplasmáticas, os corpos de *Mallory*.

Com a evolução da doença, a inflamação portal torna-se mais severa e a fibrose hepática, que tem início na zona 3, expande para outros locais e, por último, há

a formação de septos fibrosos que originam a cirrose macronodular ou mista. Neste estadio, a tríade da EHNA e a fibrose perisinusoidal tornam-se menos proeminentes ou desaparecem ⁵.

Prognóstico

O prognóstico da EHNA está correlacionado não só com a severidade e número de fatores de risco mas também com o grau de alterações histológicas ³.

Doentes com DHGNA no geral, e aqueles com EHNA em particular, têm um risco aumentado de mortalidade por doença hepática (13%), e mais frequentemente por doença cardiovascular (25%) e tumores malignos (28%) ³¹. O CHC relacionado com a DHGNA tem vindo a aumentar e mais de 50% dos casos podem ocorrer na ausência de cirrose ³².

A presença de fibrose hepática é o fator mais importante na determinação do prognóstico. Uma vez que a maioria dos doentes que evoluem para estadios avançados de fibrose tinham originalmente EHNA, a morbilidade hepática é largamente atribuível àqueles com este subtipo, apresentando um risco de progressão para cirrose de aproximadamente 20%. Por outro lado, acredita-se que o FGNA tenha uma evolução muito mais benigna com uma estimativa de risco de progressão para cirrose de 4%, com a ressalva de que um subgrupo de doentes não tão bem definidos, com o diagnóstico de FGNA podem ter um risco aumentado ³².

Em adição, um conjunto de fatores de risco para a progressão da doença hepática foi identificado em doentes com DHGNA. Um dos mais importantes fatores de risco é a evidência histológica de inflamação hepática. Fatores que foram associados com progressão da doença ou fibrose avançada incluídos noutros estudos são:

- Idade avançada
- DM
- Valores aumentados de aminotransferases séricas
- Presença de *ballooning* e corpos de *Mallory* ou fibrose na biopsia
- IMC ≥ 28 kg/m²
- Índice de adiposidade visceral aumentado (inclui perímetro abdominal, IMC, TGs, e proteínas de alta densidade)
- Consumo de café (associado a menor risco de progressão)

Por último, embora o consumo excessivo de álcool seja uma causa bem conhecida das doenças hepáticas, o consumo leve a moderado deste parece ter um efeito protetor contra a DHGNA. Já o tabagismo ativo ou passivo pode contribuir para a progressão da lesão hepática e, potencialmente, alterar a história natural dos doentes com DHGNA ².

Tratamento

É importante que os médicos de família, endocrinologistas e outros especialistas estejam consciencializados para a extensão e os efeitos a longo-termo da DHGNA. Uma identificação precoce dos doentes, quer com FGNA, quer com EHNA, pode melhorar o prognóstico do doente através de intervenções terapêuticas ³².

Medidas gerais (alterações do estilo de vida)

Alterações do estilo de vida, tanto a nível da dieta como do exercício físico, podem melhorar os valores das aminotransferases hepáticas, o grau de esteatose e de necroinflamação, e são a primeira linha de tratamento ³³.

A perda de peso é benéfica e a melhoria do grau histológico hepático é proporcional ao valor da perda de peso ³². Uma perda de pelo menos 3-5% melhora a esteatose hepática, mas uma perda superior a 10% é necessária para melhorar a necroinflamação ¹. Contudo, o mais importante para um sucesso a longo prazo é manter os resultados obtidos, o que muitas vezes não acontece. Esta perda de peso pode ser conseguida através de uma dieta hipocalórica com um défice de 500 kcal relativamente ao consumo habitual de alimentos causando uma perda de 0,5-1,0kg/semana ou, em associação com um aumento da atividade física ³³.

A atividade física melhora a saúde cardiovascular e a insulinoresistência, independentemente da perda de peso. Sabe-se que o exercício aeróbico comporta mais benefícios do que o treino de resistência e que o efeito do exercício aeróbico na gordura visceral e hepática pode ser independente da perda de peso ³². Contudo são ainda necessários mais estudos para se poder estabelecer o tipo e duração do exercício mais benéficos ³⁴. Assim, as orientações da “American Gastroenterology Association” recomendam a prática de exercício físico, uma vez que pode reduzir a

esteatose hepática apesar da sua capacidade de melhorar outros aspetos da histologia hepática ainda permanecer desconhecida ¹.

As alterações dietéticas são também muito importantes. Apesar da dieta ideal para os doentes com DHGNA ainda não ter sido determinada, estudos sugerem que a dieta Mediterrânea está associada a uma diminuição da gordura hepática e uma melhoria na sensibilidade à insulina apesar de não se verificarem alterações no peso corporal ³⁵.

No entanto, a perda de peso a longo prazo tem uma baixa taxa de sucesso, bem como a adesão aos regimes dietéticos. Esta situação levou à exploração de novos agentes terapêuticos para a prevenção da esteatose hepática e progressão da doença.

Farmacoterapia

ORLISTAT

Relativamente à farmacoterapia para perda de peso, o *Orlistat*, um inibidor da lipase entérica, foi estudado em vários ensaios clínicos. Porém, os resultados foram inconclusivos ³⁶.

VITAMINA E

Uma vez que o *stress* oxidativo é considerado o principal mecanismo de progressão para a esteato-hepatite, o antioxidante vitamina E tem vindo a ser estudado em diversos ensaios clínicos. Num grande ensaio clínico, *Pioglitazone or Vitamin E for NASH Study* (PIVENS), perante a administração de 800UI/dia durante 96 semanas em doentes com EHNA não diabéticos conclui-se, perante os resultados obtidos, que o seu uso está associado a uma diminuição dos valores das aminotransferases hepáticas, melhoria do grau de esteatose, inflamação e *ballooning* em doentes com EHNA. Contudo, não tem efeito na fibrose hepática ³⁷. Uma preocupação relativa à vitamina E é a questão controversa se aumenta a mortalidade global. Algumas meta-análises reportaram um aumento da mortalidade global com

altas doses de vitamina E mas outros falharam em comprovar esta associação. Um ensaio clínico randomizado (ECR) demonstrou que uma dose > 400IU/dia de vitamina E aumenta o risco de cancro da próstata em homens relativamente saudáveis ³⁸.

As orientações da “American Gastroenterology Association” recomendam uma dose diária de 800IU/dia em doentes não diabéticos com EHNA comprovada por biopsia. No entanto, até estar disponível mais informação sobre a sua possível eficácia, a vitamina E não é recomendada no tratamento da EHNA em doentes diabéticos, DHGNA sem biopsia e cirrose por EHNA ou criptogénica.

Por tudo isto, a vitamina E é considerada a primeira linha de tratamento farmacológico em doentes não diabéticos ^{1 5}.

METFORMINA

A metformina é um agente antidiabético pois aumenta a sensibilidade à insulina o que resulta numa redução da produção de glicose hepática. Apesar de inicialmente se ter verificado um grande entusiasmo em relação a este fármaco no tratamento da DHGNA, estudos subsequentes não encontraram grande benefício no seu uso.

Em 2013, uma meta-análise e revisão conclui que a metformina melhora os níveis de AST, ALT, resistência à insulina e o IMC mas não a histologia (esteatose, inflamação, *ballooning* ou fibrose) em doentes com DHGNA ³⁹.

Em suma, a metformina não é recomendada como um tratamento específico para a doença hepática em adultos com EHNA; contudo pode ser útil no tratamento da DM se esta estiver presente ⁴⁰.

THIAZOLIDINEDIONAS

A tiazolidinedionas (pioglitazona e rosiglitazona) são agonistas do recetor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR) gama que controla a transcrição dos genes dos recetores da insulina envolvidos no transporte, utilização e produção de glicose e de lípidos.

Atualmente, a tiazolidinediona utilizada é a pioglitazona; a rosiglitazona não é mais utilizada devido ao risco aumentado de eventos coronários.

Certos estudos, nomeadamente o PIVENS, concluíram que a pioglitazona tem um efeito positivo no valor das transaminases hepáticas, esteatose, *ballooning* e inflamação em doentes não diabéticos com EHNA, contudo ainda não foi possível concluir se contribui para uma melhoria na fibrose devido a resultados discrepantes

em diferentes estudos ^{41 42 37}. Ao nível da segurança deste fármaco há algumas preocupações incluindo risco de cancro da bexiga, fraturas ósseas e insuficiência cardíaca, além de que o efeito adverso mais comum é o aumento de peso ($2,5 \pm 0,5\text{kg}$) ⁴³.

Desta forma, a pioglitazona pode ser prescrita em doentes com EHNA comprovada por biopsia mas tendo em atenção que a sua segurança e eficácia a longo termo não são ainda bem conhecidas.

O GFT505 é um agonista PPAR α e δ que melhora a sensibilidade à insulina e exerce efeitos favoráveis sobre os lipídios circulantes ⁴³. Um estudo com este agonista foi realizado em modelos animais com DHGNA/EHNA e fibrose hepática. Os resultados obtidos foram um efeito protetor hepático a nível da esteatose, inflamação e fibrose. Em adição, observou-se uma melhoria nos marcadores de disfunção hepática, diminuição da acumulação hepática de lípidos e uma inibição da expressão de genes pró-inflamatórios e pró-fibróticos. Os valores da ALT, AST, gama-GT e fosfatase alcalina também sofreram uma diminuição ⁴⁴.

Ainda, um ensaio clínico que avalia a eficácia e segurança do GFT505 foi recentemente concluído e os seus resultados promissores foram anunciados num comunicado de imprensa da empresa. Todavia, os resultados completos ainda não estão disponíveis para a comunidade científica ⁴³.

PENTOXIFILINA

A pentoxifilina é um derivado de xantina. É utilizada no tratamento da hepatite alcoólica e tem sido estudada na DHGNA devido à sua atividade anti-TNF e diminuição da oxidação lipídica ⁴⁵. Por um lado, estudos revelaram que o uso da pentoxifilina acarreta uma melhoria no grau de esteatose e de inflamação lobular, e no *ballooning*. Por outro lado, noutros estudos, este fármaco não demonstrou diminuição da AST e ALT para além de não ter afetado positivamente qualquer um dos marcadores metabólicos conhecidos por contribuírem para a EHNA ⁴⁶. Em suma, estes resultados justificam estudos futuros de modo a determinar a função da pentoxifilina na DHGNA.

ESTATINAS

A DHGNA e a dislipidemia coexistem frequentemente como parte da síndrome metabólica. As estatinas são usadas como terapia de primeira linha na dislipidemia. O tratamento da dislipidemia deve ter como principal objetivo a diminuição do risco cardiovascular nos doentes com DHGNA, principal causa de morte nestes doentes. Vários estudos sugerem que as estatinas têm um efeito favorável nos

valores das transaminases e na esteatose hepática. Contudo, uma melhoria na histologia da DHGNA não foi consistentemente demonstrada na globalidade dos estudos ⁴³. Para além disso, este grupo de fármacos é conhecido pelos seus possíveis efeitos adversos a nível hepático. No entanto, nos últimos anos foi estabelecido que as estatinas são seguras em doentes com doença hepática crónica e que não há evidência de que indivíduos com doença hepática crónica, incluindo DHGNA e EHNA tenham um maior risco de lesão hepática grave pelo uso de estatinas, comparativamente àqueles sem doença hepática ¹. Concluindo, as estatinas parecem ser seguras e também reduzir os eventos cardiovasculares em doentes com DHGNA ⁴⁷. Estudos futuros irão clarificar se as estatinas são úteis no tratamento da DHGNA. Desta forma, podem ser usadas no tratamento da dislipidemia em doentes com DHGNA e EHNA mas não devem ser utilizadas para o tratamento específico da DHGNA.

ÓMEGA 3

O ómega 3, um ácido gordo polinsaturado, é clinicamente usado no tratamento da hipertrigliceridemia. Há evidência de que suprime a acumulação hepática de TGs e que reduz a inflamação, atenuando a EHNA em modelos animais. No entanto, se por um lado a ausência de efeitos adversos significativos o torna conveniente para uso como um suplemento, por outro lado, há falta de evidências clínicas sólidas do seu benefício ⁴⁸. Ou seja, é ainda prematuro a recomendação de ómega 3 para o tratamento da DHGNA e da EHNA mas pode ser considerado como fármaco de primeira linha no tratamento da hipertrigliceridemia em doentes com DHGNA ¹.

ÓMEGA 3 E ÁCIDO URSODESOXICÓLICO (UDCA)

Um estudo recente veio demonstrar um efeito aditivo de ómega 3 e UDCA na redução da fibrose e inflamação na EHNA induzida pela dieta. Mostrou ainda um efeito aditivo de ómega 3 e UDCA na supressão de um gene lipogénico (gene SREBP-1) e de um gene relacionado com o *stress* oxidativo (gene iNOS). Estes resultados sugerem que a combinação de ómega 3 e UDCA pode ser uma possibilidade no tratamento da EHNA, apesar de mais estudos serem ainda necessários ⁴⁸.

NOVOS ANTIDIABÉTICOS

O *glucagon-like-peptide-1* (GLP-1) é uma incretina que tem um efeito regulador na secreção de insulina pós-prandial e no metabolismo da glicose. Uma vez secretado, tem uma semi-vida curta pois é rapidamente degradado pelo dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4). Vários estudos demonstraram os efeitos terapêuticos dos

análogos da GLP-1 e inibidores do DPP-4 em prevenir e melhorar a DHGNA. Em doentes com DHGNA e DM, o exenatida, um análogo do GLP-1, melhorou o peso corporal, diminuiu os valores das transaminases ⁴⁰ e o grau de esteatose hepática ⁴³.

Descobertas recentes relativas ao liraglutida, outro agonista GPL-1, indicam que proporciona uma melhoria no grau de esteatose, inflamação lobular, *ballooning* e fibrose após tratamento com liraglutida durante 96 semanas em doentes com EHNA. No entanto, este estudo apresenta certas limitações, nomeadamente o número reduzido de doentes ⁴⁹.

No Congresso Internacional do Fígado de 2015, em Viena, foram apresentados os resultados finais do ensaio LEAN (*Liraglutide Efficacy and Action in Non-Alcoholic Steatohepatitis*) que consiste em 52 doentes com EHNA comprovada por biopsia sendo que uns recebiam liraglutida e outros placebo. O objetivo principal, isto é, a resolução da EHNA sem agravamento da fibrose foi observado em 39% dos doentes que recebiam liraglutida, comparativamente com 9% do grupo placebo. A publicação dos resultados completos deste estudo é aguardada ⁴³. Em adição, a sitagliptina, um inibidor do DPP-4, diminui a quantidade de TGs no fígado ⁴⁰.

Em suma, os novos antidiabéticos podem ter vantagens importantes na terapia da EHNA em termos de eficácia e tolerabilidade. Por conseguinte, ensaios clínicos devem ser realizados no sentido de compreender o papel destes agentes em doentes com DHGNA/ EHNA diabéticos e não diabéticos.

PROBIÓTICOS

Nos últimos tempos, foi demonstrada a importância do eixo intestino-fígado na patogénese e progressão da obesidade, FGNA e EHNA. Isto acontece uma vez que a flora intestinal contribui para a absorção e armazenamento nutricional. Contudo, o mecanismo exato pelo qual esta contribui para a DHGNA não é ainda bem conhecido. Em modelos animais verificou-se que os probióticos previnem a obesidade, a resistência à insulina e melhoram a histologia hepática (severidade da esteatose e infiltração de células inflamatórias) na EHNA, e diminuem os valores das transaminases ^{50 51}. Desta forma, o recurso aos probióticos para a normalização da flora microbiana é um tratamento promissor para a EHNA e requer investigações futuras.

ANTICORPOS MONOCLONAIIS ANTI-TNF ALFA

Segundo a teoria do “multiple hit”, o “second hit” consiste no aumento das EROs, o que origina peroxidação lipídica das membranas celulares e aumento da

secreção de citocinas tais como o TNF- α . Foi então proposto que o TNF- α desempenhe um papel importante na progressão de esteatose simples para EHNA. Os trabalhos realizados em modelos animais até ao momento demonstraram que os anticorpos anti-TNF α são eficazes contra a necrose, inflamação e fibrose em modelos com EHNA ⁵². Mais estudos são necessários para uma melhor compreensão do mecanismo de ação e eficácia deste fármaco.

ANTIHIPERTENSORES

O sistema renina-angiotensina-aldosterona modula a ativação das células estreladas hepáticas e, conseqüentemente, a inflamação e fibrose hepática; tem também um papel na insulinoresistência ⁵³. Por conseguinte, os antagonistas deste sistema, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e antagonistas dos recetores da angiotensina (ARAs), podem ter algum efeito na DHGNA.

Vários estudos realizados, nomeadamente com losartan, valsartan e telmisartan, vieram comprovar esta teoria dado que se verificou uma melhoria na esteatose hepática, inflamação, *ballooning*, fibrose e insulinoresistência com o uso destes medicamentos ⁵⁴.

Embora estes resultados sejam encorajadores, até à data não existem ECRs realizados de forma rigorosa que permitam avaliar de uma forma sistemática os efeitos dos IECAs e ARAs na EHNA.

COMBINAÇÃO DE UM ÁCIDO GORDO COM UM DERIVADO DE ANFETAMINA

Um recente estudo observou o efeito de uma nova combinação de ácido gordo com um derivado de anfetamina (OLHHA) em modelos animais com obesidade. Constatou-se que o tratamento com OLHHA diminui a quantidade de gordura hepática e os níveis de TGs no plasma, e isso foi acompanhado por uma melhoria geral do perfil dos parâmetros plasmáticos relativos à lesão hepática. Em adição, também se verificou que o OLHHA é um fármaco com perfil farmacológico seguro ⁵⁵.

Deste modo, segundo os resultados obtidos, o OLHHA é um potencial fármaco anti-esteatose que tem um efeito benéfico na esteatose hepática associada à obesidade e sugere que este possa ser utilizado no tratamento da DHGNA.

FEBUXOSTAT

A xantina oxidase (XO) é uma enzima envolvida na produção de ácido úrico (AU). A relação entre níveis elevados de AU e DHGNA e EHNA tem vindo a ser demonstrada por vários estudos clínicos ^{56, 57}. Porém, os detalhes desta relação permanecem desconhecidos.

Um estudo recente realizado em modelos animais, veio comprovar de forma clara que os inibidores da XO têm um forte efeito protetor relativamente ao desenvolvimento de EHNA, independentemente da normalização de um metabolismo da glicose alterado ou obesidade. Para além disso, os resultados também levantaram a possibilidade de que um inibidor da XO, tal como o febuxostat, seja eficaz para o tratamento de pelo menos alguns doentes humanos com EHNA, talvez aqueles com concentrações de AU *borderline* ou elevadas ⁵⁸.

Mais estudos clínicos são necessários para testar o potencial efeito terapêutico dos inibidores da XO.

INIBIDOR DAS CASPASES

Nos doentes com EHNA, o aumento da apoptose hepática é um mecanismo crítico que contribui para a inflamação e fibrinogénese. A caspase 8 (Casp8) é essencial na atividade apoptótica mediada por recetores e, desta forma, a sua modulação pode ser crítica na patogénese da EHNA.

Um estudo recente comprovou que a ablação da Casp8 nos hepatócitos leva a uma melhoria no desenvolvimento da EHNA por modular a lesão hepática ⁵⁹. Um outro estudo avaliou o efeito de um inibidor seletivo de caspase, o GS-9450. Concluiu que o tratamento com este inibidor induziu uma significativa redução nos níveis de ALT em doentes com EHNA ⁶⁰.

Por conseguinte, uma terapia dirigida à Casp8 poderá vir a ser um tratamento plausível para doentes com esteato-hepatite.

AGONISTAS DOS RECETORES CANABINÓIDES PERIFÉRICOS

Os recetores canabinóides (CBs), expressos nos hepatócitos e miofibroblastos, são considerados um mediador major na lesão hepática aguda e crónica.

Vários estudos mostraram benefício no tratamento com antagonistas do CB 1 devido aos seus efeitos no metabolismo lipídico e às suas propriedades antifibróticas. O antagonista CB1, rimonabant, inicialmente aprovado para o controlo dos riscos cardiometabólicos e do excesso de peso, foi retirado devido aos seus efeitos adversos a nível do sistema nervoso central (SNC). Contudo, a eficácia dos antagonistas de CB1 com atuação periférica (com pouca penetrância no SNC) já foi validada em modelos pré-clínicos de DHGNA, e os efeitos benéficos sobre a fibrose e suas complicações foram antecipados ⁶¹. Relativamente ao recetor CB2, é

atualmente considerado um promissor alvo anti-inflamatório e antifibrogénico, apesar de desenvolvimentos clínicos de agonistas CB2 serem ainda esperados ⁶².

AGONISTAS DO FXR

Uma nova abordagem promissora é baseada na descoberta do papel chave dos ácidos biliares (ABs) na regulação da homeostasia metabólica e hepática, revelando que são mais do que meros detergentes que facilitam a absorção de nutrientes no trato gastrointestinal. Os ABs modulam vários recetores nucleares hormonais, em particular o recetor farnesoid X (FXR). Os ABs são também agonistas do recetor acoplado à proteína G: TGR5 (*Takeda G protein-coupled receptor 5*). A sinalização através do recetor FXR e TGR5 modula diversas vias metabólicas, controlando não só a síntese de ABs e a recirculação hepática, mas também a homeostasia dos TGs, colesterol e glicose. Em adição, os ABs têm uma ação bem documentada relativamente a propriedades anti-inflamatórias e anti-fibróticas ⁶³.

Vários estudos estão a ser desenvolvidos para testar a ação de certos agonistas do FXR ⁶⁴. Entre eles, o agonista WAY-362450 revelou ter um efeito protetor em relação à EHNA por diminuir os níveis das transaminases, infiltração de células inflamatórias e fibrose hepática ⁶³. O PX-102, outro agonista do FXR, num estudo realizado em modelos animais, demonstrou uma diminuição plasmática de TGs e colesterol; com base nestes resultados, ensaios clínicos de fase I estão atualmente em curso ⁶⁴. Ainda, uma nova molécula, *INT-767*, um agonista duplo que ativa simultaneamente o FXR e TGR5 tem sido alvo de alguns estudos. De facto, num estudo realizado em modelos animais, o uso desta molécula diminuiu o grau de esteatose e inflamação hepática ⁶⁵.

Em suma, estas moléculas podem desempenhar um papel importante no tratamento da DHGNA e/ou EHNA pois reduzem a lipogénese hepática, esteatose e resistência à insulina, enquanto também inibem as respostas inflamatórias e fibrogénicas que podem culminar com cirrose e CHC em doentes que padecem de EHNA.

Por último, o ácido obeticolico (OCA), um análogo sintético do ácido biliar quenodesoxicólico, tem sido alvo de diversos estudos. Num ensaio clínico de fase II, a administração de OCA foi bem tolerada, aumentando a sensibilidade à insulina e diminuindo os marcadores de inflamação e fibrose hepática em doentes com DM2 e DHGNA ⁶⁶. Para além disso, num estudo mais recente, conclui-se que proporciona uma importante melhoria nos parâmetros histológicos da EHNA, nomeadamente, esteatose e inflamação hepática, *ballooning* e fibrose, apesar de provocar um aumento dos níveis de colesterol ⁶⁷. Deste modo, são necessários mais estudos para apoiar

estes estudos pré-clínicos e para melhor avaliar os benefícios e segurança a longo prazo do uso de OCA.

ANÁLOGOS E DERIVADOS DA HORMONA TIROIDEIA

As hormonas tiroideias tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) coordenam uma diversa gama de eventos fisiológicos durante a homeostasia da glicose e dos lípidos e têm ações potencialmente terapêuticas que incluem a perda de peso corporal, e diminuição dos níveis de colesterol plasmático e da adiposidade dos tecidos.

As hormonas tiroideias exercem a sua função fisiológica ao ligarem-se a recetores nucleares específicos (recetores das hormonas tiroideias), dos quais a isoforma TR β é específica do fígado e foi considerada um alvo no tratamento da dislipidemia e esteatose hepática ⁶⁸. A capacidade da T3 de prevenir e reverter a esteatose é partilhada pelo GC-1, um agonista seletivo do TR β , que apresenta melhores resultados que doses equimolares de T3 ⁶⁹, e também por um novo análogo da T3, TRC150094, que já foi testado em modelos animais apresentando resultados positivos ^{70 71} e, atualmente, estudos clínicos estão a ser desenvolvidos em humanos.

Em relação à diiodotirosina (T2), a sua administração em ratos numa dieta com elevado teor de gordura é capaz de prevenir e reduzir a acumulação de gordura visceral, esteatose hepática, níveis de TGs séricos, colesterol e o início do desenvolvimento de insulinoresistência, sem efeitos adversos na frequência cardíaca e tiroide ^{72, 73}.

MODULAÇÃO ENZIMÁTICA

Estudos sobre a patofisiologia da acumulação de gordura no fígado sugeriram um novo campo terapêutico para prevenir e melhorar a esteatose hepática: a modulação enzimática.

De facto, a modulação das enzimas que desempenham um importante papel na oxidação de AGLs podem prevenir o acúmulo de TGs no fígado, contrariando a esteatose hepática, obesidade, distúrbios metabólicos e as suas complicações ⁶⁴.

Os insulino-sensibilizadores, como a metformina, geralmente atuam através de vias ativadas pela proteína cinase ativada por adenosina monofosfato. A carnitina palmitoiltransferase I (CPT1) controla a β -oxidação mitocondrial e é inibida pela carboxilase malonil-CoA (ACC). O eixo proteína cinase activada por adenosina monofosfato-ACC-CPT1 regula a oxidação mitocondrial de ácidos gordos de cadeia longa ⁷⁴.

Deste modo, uma intervenção direta e indireta no sistema CPT e ACC, respetivamente, pode ter efeitos positivos na prevenção e tratamento da obesidade e

outros aspetos da síndrome metabólica. Por conseguinte, devem ser estudados no futuro como potenciais alvos terapêuticos na DHGNA e EHNA.

ARAMCHOL

O aramchol é um conjugado de ácido cólico e ácido araquidónico. Num estudo recente, uma dose de 300mg demonstrou ser segura e eficaz na redução da gordura hepática em doentes com DHGNA e EHNA e na indução de uma melhoria dos parâmetros metabólicos, tais como o valor do colesterol sérico e dos TGs. Contudo, a histologia não foi avaliada e, por isso, não é ainda possível inferir sobre os possíveis efeitos deste fármaco na histologia hepática, nomeadamente o efeito na fibrose ⁷⁵. Consequentemente, mais ensaios clínicos são imperativos para o estudo dos efeitos metabólicos e histológicos do aramchol.

PROBUCOL

O probucol é um antihiperlipidémico com uma potente ação antioxidante que previne a oxidação lipídica. Num pequeno estudo observacional, este fármaco demonstrou ter efeito na redução dos níveis de aminotransferases e também numa melhoria da histologia hepática (avaliada através da classificação de *Brunt et al.* que tem em conta o grau de esteatose, *ballooning*, inflamação lobular e portal) ⁷⁶. Um ECR demonstrou que o probucol era eficaz na diminuição dos níveis de ALT em doentes com EHNA ⁷⁷. Contudo, diminuiu os níveis do colesterol HDL, facto este que é motivo de preocupação em doentes com doença arterial coronária. Não existem estudos recentes que suportem o uso de probucol como um novo fármaco promissor.

Flebotomia

Há evidência que níveis aumentados de ferritina estejam associados à resistência à insulina e a um maior conteúdo de ferro e gordura no fígado. Hiperferritinemia e reservas elevadas de ferro têm sido associados com a gravidade da lesão hepática na DHGNA, e a depleção de ferro com redução da insulinoresistência e das enzimas hepáticas ⁷⁸.

Um ensaio clínico em fase II validou a flebotomia como uma terapia para os doentes com DHGNA, pois demonstrou que leva a uma melhoria significativa da histologia hepática, isto é, esteatose, inflamação lobular e *ballooning*. No entanto, nem uma redução dos componentes individuais da histologia hepática nem dos graus de fibrose alcançaram um resultado estatisticamente significativo neste estudo. Para além

disso, os efeitos adversos da flebotomia levantam questões sobre se este tratamento poderá ter suficiente significado clínico para justificar um ensaio clínico de fase III ⁷⁹.

Cirurgia Bariátrica

A maioria dos doentes submetidos a cirurgia bariátrica tem doença hepática gorda associada. Deste modo, surgiu um interesse na cirurgia bariátrica como um potencial tratamento para a EHNA. No entanto, não há ECRs que avaliem os diferentes tipos de cirurgia bariátrica para o tratamento específico da DHGNA e EHNA, só estudos coorte retrospectivos e prospetivos que comparam a histologia hepática em doentes obesos antes e depois da cirurgia bariátrica mas que apresentam diversas limitações ¹. Uma exceção é um estudo prospetivo que relaciona a informação clínica e metabólica com a histologia hepática antes, 1 e 5 anos após a cirurgia bariátrica, tanto banda gástrica como *bypass* bilio-intestinal e *bypass* gástrico, em doentes com obesidade severa. Este estudo reportou uma redução major na esteatose e *ballooning* mas sem alterações evidentes na inflamação; verificou-se um pequeno aumento do grau de fibrose aos 5 anos comparativamente com as biopsias iniciais ⁸⁰.

É ainda prematuro considerar a cirurgia bariátrica como uma opção estabelecida para o tratamento da EHNA devido à falta de ECRs, o que impede uma avaliação definitiva sobre os benefícios e malefícios da cirurgia bariátrica como tratamento para doentes com EHNA.

Transplante Hepático

A EHNA é a terceira causa de cirrose nos EUA e a terceira indicação mais frequente para transplante hepático ²⁷. Com o aumento da prevalência da DHGNA, a cirrose e o CHC secundários à EHNA passarão a ser um problema major dos cuidados de saúde e a principal indicação para transplante hepático ⁵.

O transplante hepático deve ser considerado em doentes com cirrose descompensada secundária a EHNA ³². Apesar das comorbilidades médicas associadas, a taxa de mortalidade em doentes com EHNA após transplante relativamente àqueles com hepatite C e doença hepática alcoólica é semelhante ^{81 82}. Porém, apesar da perda de enxerto ser significativamente menor em doentes com EHNA, o risco de morte cardiovascular é mais elevado, destacando a importância dos cuidados preventivos após o transplante ⁸². Em adição, apresenta também uma maior taxa de doença renal crónica após o transplante ⁸³. Para além disso, a recorrência de DHGNA após transplante não é infrequente devido aos fatores de risco para recidiva

ou para DHGNA de novo, nomeadamente hipertrigliceridemia, obesidade, DM e terapêuticas imunossupressoras⁸⁴.

Conclusão

Em suma, é essencial uma melhor compreensão e sistematização sobre o tema em questão, uma vez que se trata de uma patologia que apresenta uma prevalência atualmente relevante e sobre a qual se prevê um aumento significativo nos próximos anos como consequência do aumento da obesidade e da síndrome metabólica.

Apesar de um crescente aprofundamento do conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da EHNA, são poucas as terapêuticas eficazes disponíveis, sendo este um tema alvo de grande estudo. As recomendações mais recentes baseiam o tratamento tendo em conta, quer a doença hepática, quer as comorbilidades metabólicas associadas. Atualmente não existe cura para a doença, sendo necessários estudos adicionais para concluir a eficácia de moléculas sobre as quais a informação atual não é ainda suficiente de forma a que se venham a tirar conclusões relativas à sua função no tratamento da EHNA e ainda a pesquisa de novos fármacos que possam ser promissores.

Referências bibliográficas

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1592-609.
2. Satapathy SK, Sanyal AJ. Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Seminars in liver disease*. 2015;35(3):221-35.
3. Masarone M, Federico A, Abenavoli L, Loguercio C, Persico M. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. *Reviews on recent clinical trials*. 2014;9(3):126-33.
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence and Outcomes. *Hepatology*. 2015.
5. Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World journal of hepatology*. 2015;7(11):1450-9.
6. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology*. 2009;55(6):607-13.

7. Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology*. 2012;56(3):943-51.
8. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;126(2):460-8.
9. Chatrath H, Vuppalanchi R, Chalasani N. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Seminars in liver disease*. 2012;32(1):22-9.
10. Neuschwander-Tetri BA. Lifestyle modification as the primary treatment of NASH. *Clinics in liver disease*. 2009;13(4):649-65.
11. Suzuki A, Lindor K, St Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2005;43(6):1060-6.
12. York LW, Puthalapattu S, Wu GY. Nonalcoholic fatty liver disease and low-carbohydrate diets. *Annual review of nutrition*. 2009;29:365-79.
13. Vilar L, Oliveira CP, Faintuch J, Mello ES, Nogueira MA, Santos TE, et al. High-fat diet: a trigger of non-alcoholic steatohepatitis? Preliminary findings in obese subjects. *Nutrition*. 2008;24(11-12):1097-102.
14. Verrijken A, Beckers S, Francque S, Hilden H, Caron S, Zegers D, et al. A gene variant of PNPLA3, but not of APOC3, is associated with histological parameters of NAFLD in an obese population. *Obesity*. 2013;21(10):2138-45.
15. Singal AG, Manjunath H, Yopp AC, Beg MS, Marrero JA, Gopal P, et al. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(3):325-34.
16. Duseja A, Chalasani N. Epidemiology and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hepatology international*. 2013;7 Suppl 2:755-64.
17. Marino L, Jornayvaz FR. Endocrine causes of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(39):11053-76.
18. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2013;10(6):330-44.
19. Anstee QM, Day CP. The genetics of NAFLD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2013;10(11):645-55.
20. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *Journal of hepatology*. 2015;62(5):1148-55.
21. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(4):643-54 e1-9; quiz e39-40.
22. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):1972-8.
23. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2012;10(12):1342-59 e2.
24. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism: clinical and experimental*. 2016.
25. Mehta K, Van Thiel DH, Shah N, Mobarhan S. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants. *Nutrition reviews*. 2002;60(9):289-93.
26. Stal P. Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease - diagnostic challenge with prognostic significance. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(39):11077-87.

27. Spengler EK, Loomba R. Recommendations for Diagnosis, Referral for Liver Biopsy, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mayo Clinic proceedings*. 2015;90(9):1233-46.
28. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082-90.
29. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54.
30. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
31. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113-21.
32. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Jama*. 2015;313(22):2263-73.
33. Hernandez-Rodas MC, Valenzuela R, Videla LA. Relevant Aspects of Nutritional and Dietary Interventions in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(10):25168-98.
34. Whitsett M, VanWagner LB. Physical activity as a treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *World journal of hepatology*. 2015;7(16):2041-52.
35. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2013;59(1):138-43.
36. Popov VB, Lim JK. Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Role of Medical, Surgical, and Endoscopic Weight Loss. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2015;3(3):230-8.
37. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *The New England journal of medicine*. 2010;362(18):1675-85.
38. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama*. 2011;306(14):1549-56.
39. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomedical reports*. 2013;1(1):57-64.
40. Malhotra N, Beaton MD. Management of non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World journal of hepatology*. 2015;7(30):2962-7.
41. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *The New England journal of medicine*. 2006;355(22):2297-307.
42. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(1):66-75.
43. Gawrieh S, Chalasani N. Pharmacotherapy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Seminars in liver disease*. 2015;35(3):338-48.
44. Staels B, Rubenstrunk A, Noel B, Rigou G, Delataille P, Millatt LJ, et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2013;58(6):1941-52.

45. Zein CO, Lopez R, Fu X, Kirwan JP, Yerian LM, McCullough AJ, et al. Pentoxifylline decreases oxidized lipid products in nonalcoholic steatohepatitis: new evidence on the potential therapeutic mechanism. *Hepatology*. 2012;56(4):1291-9.
46. Nouredin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Experimental biology and medicine*. 2015;240(6):809-20.
47. Tziomalos K, Athyros VG, Paschos P, Karagiannis A. Nonalcoholic fatty liver disease and statins. *Metabolism: clinical and experimental*. 2015;64(10):1215-23.
48. Kim JK, Lee KS, Lee DK, Lee SY, Chang HY, Choi J, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid and ursodeoxycholic acid have an additive effect in attenuating diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Experimental & molecular medicine*. 2014;46:e127.
49. Eguchi Y, Kitajima Y, Hyogo H, Takahashi H, Kojima M, Ono M, et al. Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J). *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2015;45(3):269-78.
50. Higuera-de la Tijera F, Servin-Caamano AI. Pathophysiological mechanisms involved in non-alcoholic steatohepatitis and novel potential therapeutic targets. *World journal of hepatology*. 2015;7(10):1297-301.
51. Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2003;37(2):343-50.
52. Koca SS, Bahcecioglu IH, Poyrazoglu OK, Ozercan IH, Sahin K, Ustundag B. The treatment with antibody of TNF-alpha reduces the inflammation, necrosis and fibrosis in the non-alcoholic steatohepatitis induced by methionine- and choline-deficient diet. *Inflammation*. 2008;31(2):91-8.
53. Paschos P, Tziomalos K. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system: Implications for treatment. *World journal of hepatology*. 2012;4(12):327-31.
54. Goh GB, Pagadala MR, Dasarathy J, Unalp-Arida A, Sargent R, Hawkins C, et al. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015;35(3):979-85.
55. Decara JM, Pavon FJ, Suarez J, Romero-Cuevas M, Baixeras E, Vazquez M, et al. Treatment with a novel oleic-acid-dihydroxyamphetamine conjugation ameliorates non-alcoholic fatty liver disease in obese Zucker rats. *Disease models & mechanisms*. 2015;8(10):1213-25.
56. Sertoglu E, Ercin CN, Celebi G, Gurel H, Kayadibi H, Genc H, et al. The relationship of serum uric acid with non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical biochemistry*. 2014;47(6):383-8.
57. Sesti G, Fiorentino TV, Arturi F, Perticone M, Sciacqua A, Perticone F. Association between noninvasive fibrosis markers and chronic kidney disease among adults with nonalcoholic fatty liver disease. *PloS one*. 2014;9(2):e88569.
58. Nakatsu Y, Seno Y, Kushiya A, Sakoda H, Fujishiro M, Katasako A, et al. The xanthine oxidase inhibitor febuxostat suppresses development of nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2015;309(1):G42-51.
59. Hatting M, Zhao G, Schumacher F, Sellge G, Al Masaoudi M, Gabetaler N, et al. Hepatocyte caspase-8 is an essential modulator of steatohepatitis in rodents. *Hepatology*. 2013;57(6):2189-201.
60. Ratzu V, Sheikh MY, Sanyal AJ, Lim JK, Conjeevaram H, Chalasani N, et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study of GS-9450 in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2012;55(2):419-28.
61. Mallat A, Teixeira-Clerc F, Lotersztajn S. Cannabinoid signaling and liver therapeutics. *Journal of hepatology*. 2013;59(4):891-6.

62. Guillot A, Hamdaoui N, Bizy A, Zoltani K, Souktani R, Zafrani ES, et al. Cannabinoid receptor 2 counteracts interleukin-17-induced immune and fibrogenic responses in mouse liver. *Hepatology*. 2014;59(1):296-306.
63. Adorini L, Pruzanski M, Shapiro D. Farnesoid X receptor targeting to treat nonalcoholic steatohepatitis. *Drug discovery today*. 2012;17(17-18):988-97.
64. Federico A, Zulli C, de Sio I, Del Prete A, Dallio M, Masarone M, et al. Focus on emerging drugs for the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(45):16841-57.
65. McMahan RH, Wang XX, Cheng LL, Krisko T, Smith M, El Kasmi K, et al. Bile acid receptor activation modulates hepatic monocyte activity and improves nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of biological chemistry*. 2013;288(17):11761-70.
66. Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, Morrow L, Marschall HU, Kipnes M, et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145(3):574-82 e1.
67. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9972):956-65.
68. Coppola M, Glinni D, Moreno M, Cioffi F, Silvestri E, Goglia F. Thyroid hormone analogues and derivatives: Actions in fatty liver. *World journal of hepatology*. 2014;6(3):114-29.
69. Perra A, Simbula G, Simbula M, Pibiri M, Kowalik MA, Sulas P, et al. Thyroid hormone (T3) and TRbeta agonist GC-1 inhibit/reverse nonalcoholic fatty liver in rats. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2008;22(8):2981-9.
70. Zambad SP, Munshi S, Dubey A, Gupta R, Busiello RA, Lanni A, et al. TRC150094 attenuates progression of nontraditional cardiovascular risk factors associated with obesity and type 2 diabetes in obese ZSF1 rats. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2011;4:5-16.
71. Silvestri E, Glinni D, Cioffi F, Moreno M, Lombardi A, de Lange P, et al. Metabolic effects of the iodothyronine functional analogue TRC150094 on the liver and skeletal muscle of high-fat diet fed overweight rats: an integrated proteomic study. *Molecular bioSystems*. 2012;8(7):1987-2000.
72. Mollica MP, Lionetti L, Moreno M, Lombardi A, De Lange P, Antonelli A, et al. 3,5-diiodo-L-thyronine, by modulating mitochondrial functions, reverses hepatic fat accumulation in rats fed a high-fat diet. *Journal of hepatology*. 2009;51(2):363-70.
73. de Lange P, Cioffi F, Senese R, Moreno M, Lombardi A, Silvestri E, et al. Nonthyrotoxic prevention of diet-induced insulin resistance by 3,5-diiodo-L-thyronine in rats. *Diabetes*. 2011;60(11):2730-9.
74. Schreurs M, Kuipers F, van der Leij FR. Regulatory enzymes of mitochondrial beta-oxidation as targets for treatment of the metabolic syndrome. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2010;11(5):380-8.
75. Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M, Zelber-Sagi S, Halpern M, Gilat T, et al. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014;12(12):2085-91 e1.
76. Merat S, Aduli M, Kazemi R, Sotoudeh M, Sedighi N, Sohrabi M, et al. Liver histology changes in nonalcoholic steatohepatitis after one year of treatment with probucol. *Dig Dis Sci*. 2008;53(8):2246-50.
77. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, Sotoudeh M, Rakhshani N, Sohrabpour AA, et al. Probuco in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study. *Journal of hepatology*. 2003;38(4):414-8.

78. Valenti L, Dongiovanni P, Fargion S. Diagnostic and therapeutic implications of the association between ferritin level and severity of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology*. 2012;18(29):3782-6.
79. Beaton MD, Chakrabarti S, Levstik M, Speechley M, Marotta P, Adams P. Phase II clinical trial of phlebotomy for non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;37(7):720-9.
80. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology*. 2009;137(2):532-40.
81. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547-55.
82. Wang X, Li J, Riaz DR, Shi G, Liu C, Dai Y. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014;12(3):394-402 e1.
83. Fussner LA, Charlton MR, Heimbach JK, Fan C, Dierkhising R, Coss E, et al. The impact of gender and NASH on chronic kidney disease before and after liver transplantation. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2014;34(8):1259-66.
84. Khan RS, Newsome PN. Non-alcoholic fatty liver disease and liver transplantation. *Metabolism: clinical and experimental*. 2016.